

Гипераммониемия в практике неонатолога

А.В. Дегтярева^{1,2}, Е.В. Соколова¹, Е.Ю. Захарова³, М.Х. Исаева⁴, М.Ю. Высоких¹,
Т.Ю. Иванец¹, Д.Н. Дегтярев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Hyperammonemia in Neonatologist Practice

A.V. Degtyareva^{1,2}, E.V. Sokolova¹, E.Yu. Zakharova³, M.Kh. Isaeva⁴, M.Yu. Vysokikh¹,
T.Yu. Ivanets¹, D.N. Degtyarev^{1,2}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow city, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Неонатальная гипераммониемия — патологическое состояние, возникающее в периоде новорожденности, характеризующееся повышенным содержанием свободных ионов аммония в крови и приводящее к тяжелым неврологическим расстройствам. Гипераммониемия у новорожденных служит одним из проявлений широкого круга как первичных (наследственно обусловленных), так и вторичных нарушений обмена веществ. В зависимости от конкретной причины гипераммониемия в периоде новорожденности может иметь стойкий или транзиторный характер. Клинические признаки данного состояния, как правило, неспецифичны. Отмечаются неврологические нарушения различной степени выраженности: синдром возбуждения или угнетения ЦНС, эпизоды апноэ, диффузная мышечная гипотония, судорожный синдром и кома. Гипераммониемия может сопровождаться респираторными расстройствами и приводить к развитию полиорганной недостаточности, что напоминает клинический симптомокомплекс сепсиса. Тяжесть поражения головного мозга коррелирует со степенью повышения концентрации аммиака и продолжительностью гипераммониемии. Ранняя диагностика гипераммониемии позволяет сохранить жизнь ребенка, предупредить тяжелые неврологические последствия и снизить риск инвалидизации. Кроме того, выявление наследственных болезней обмена, сопровождающихся гипераммониемией, определяет необходимость проведения медико-генетического консультирования семьи, а также пренатальной и преимплантационной диагностики.

Ключевые слова: дети, неонатальная гипераммониемия, наследственные болезни обмена веществ, редкие (орфанные) заболевания, поражение ЦНС, судороги неясной этиологии, септикоподобный симптомокомплекс.

Для цитирования: Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Гипераммониемия в практике неонатолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 98–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107

The neonatal hyperammonemia is the pathological condition that occurs during the neonatal period; it is characterized by the increased content of the free ammonium ions in the blood, and it causes the severe neurological disorders. The hyperammonemia in the newborns is one of the manifestations of a wide range of both primary (hereditary) and secondary metabolic disorders. Depending on the specific cause, the hyperammonemia in the neonatal period can be of the persistent or transient nature. As a rule, the clinical signs of this condition are nonspecific. The neurological disorders of the varying severity are noted, as follows: CNS (central nervous system) excitement or depression syndrome, episodes of apnea, diffuse muscular hypotonia, convulsive disorder and coma. The hyperammonemia can be accompanied by the respiratory disorders, and it can cause the development of the multiple organ failure that resembles the clinical symptom complex of the sepsis. The severity of brain damage correlates with the degree of increase in the ammonia concentration and hyperammonemia duration. Early diagnosis of the hyperammonemia allows to save the child's life, to prevent the severe neurological consequences and to reduce the risk of disability. Moreover, the identification of the hereditary metabolic diseases accompanied by the hyperammonemia determines the necessity to carry out the genetic counselling of the family, as well as the prenatal and preimplantation genetic diagnosis.

Key words: children, neonatal hyperammonemia, hereditary metabolic diseases, rare (orphan) diseases, CNS damage, convulsions of unknown etiology, sepsis-like symptom complex.

For citation: Degtyareva A.V., Sokolova E.V., Zakharova E.Yu., Isaeva M.Kh., Vysokikh M.Yu., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N. Hyperammonemia in Neonatologist Practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 98–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107

Неонатальная гипераммониемия — патологическое состояние, возникающее в периоде новорожденности, характеризующееся повышенным содержанием свободных ионов аммония в крови [1]. Неонатальная гипераммониемия служит неспецифическим маркером многих наследственных болез-

ней обмена, а также может быть следствием тяжелой перинатальной патологии, побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов или незрелости ферментных систем печени (у недоношенных детей). Независимо от причины, гипераммониемия — всегда угрожающее жизни состояние, приводящее к необра-

тимым изменениям клеток головного мозга и других органов. Эффективность лечения новорожденных зависит от степени повышения концентрации аммиака в крови и длительности гипераммониемии, что определяет исключительную важность ранней диагностики и интенсивной терапии [2–5].

Цикл мочевины — основной механизм обезвреживания аммиака.

Аммиак — продукт обмена азотсодержащих соединений, образующийся преимущественно в результате катаболизма аминокислот, дезаминирования биогенных аминов, катаболизма азотистых компонентов липидов и углеводов, чрезвычайно токсичных в высоких концентрациях. Важно отметить, что аммиак постоянно образуется в клетках человеческого организма, однако в норме, благодаря функционированию цикла синтеза мочевины (цикл Кребса–Гензелейта), осуществляемого преимущественно гепатоцитами, он быстро превращается в нетоксичную мочевины [4]. Кроме цикла мочевины, одним из основных механизмов обезвреживания аммиака в организме является биосинтез глутамина в присутствии глутаминсинтетазы [6]. Схема цикла мочевины представлена на рис. 1.

Цикл мочевины состоит из пяти биохимических реакций, из которых первые две катализируются митохондриальными ферментами

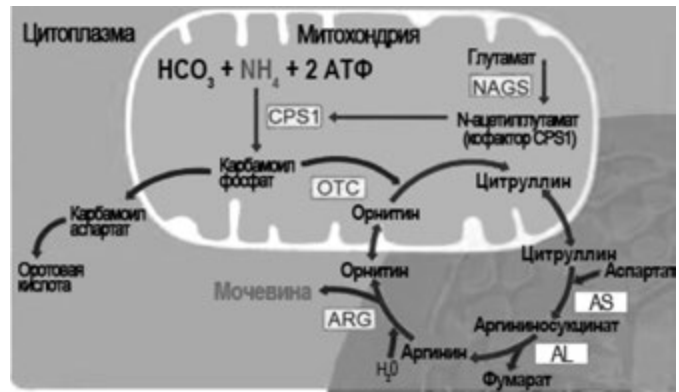


Рис. 1. Цикл мочевины.

NH_3 — аммиак; NAGS — N-ацетилглутаматсинтетаза; CPS1 — карбамоилфосфатсинтетаза; OTC — орнитинкарбамоилтрансфераза; AS — аргининосукцинатсинтетаза; AL — аргининосукцинатлиаза; ARG — аргиназа.

Fig. 1. Urea cycle.

карбамоилфосфатсинтетазой и орнитинкарбамоилтрансферазой, а последние три реакции — цитозольными ферментами — аргининосукцинатсинтетазой, аргининосукцинатлиазой и аргиназой. Шестой фермент N-ацетилглутаматсинтетаза необходим для образования N-ацетилглутамата — активатора карбамоилфосфатсинтетазы. В результате функционирования этого цикла происходит преобразование токсичных азотсодержащих продуктов обмена в мочевины, которая эффективно выделяется с мочой [7].

Патологическое повышение уровня аммиака в крови влечет за собой изменение концентрации водородных ионов (pH), мембранного потенциала и обмена веществ во всех клетках организма, что нередко обуславливает за собой развитие полиорганной недостаточности [8]. В условиях гипераммониемии в почках развивается кортикальный и тубулярный некроз, снижается клиренс креатинина [9]. Повышение концентрации ионов аммония в крови опосредованно влечет за собой избыточное образование монооксида азота NO, который влияет на эндотелий сосудов, вызывая их дилатацию, что способствует изменению гемодинамики [10]. Кроме того, в литературе описано токсическое воздействие ионов аммония на другие органы: легкие, печень и скелетные мышцы [11–13].

В головном мозге здорового человека концентрация аммиака на 60–100% выше, чем в крови [14, 15]. В клетках ЦНС цикл синтеза мочевины неактивен, аммиак обезвреживается преимущественно путем образования глутамата и частично глутамина. В своем исследовании A.J. Barkovich и соавт. (2005) [16] отметили, что у двух детей с дефектом орнитинкарбамоилтрансферазы (ген *OTC*) во время острого гипераммониемического криза при магнитно-резонансной спектроскопии было обнаружено заметное увеличение уровня глутамина в мозге, что находит подтверждение в работе J. Häberle (2013) [17]. При избытке глутамина в головном мозге накапливаются метаболиты,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-6662-851X, annadim@yahoo.com

Соколова Екатерина Владимировна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения хирургии новорожденных Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4298-121X

Высоких Михаил Юрьевич — к.б.н., зав. лабораторией митохондриальной медицины Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4047-6201

Иванец Татьяна Юрьевна — д.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425.

Исаева Медан Хасановна — асп. Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-4515-6389, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н. зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-5020-1180, 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

которые в высокой концентрации становятся нейротоксинами, приводящими к активации NMDA-рецепторов и, как следствие, к гибели нейронов и олигодендроглии, отеку астроцитов и нарушению микроциркуляции и ишемии головного мозга [18–21].

Таким образом, клетки головного мозга оказываются более уязвимыми, чем клетки других органов, к токсическому воздействию ионов аммония.

Частота выявления гипераммониемии у детей зависит от возраста, в то же время в современных источниках литературы отсутствуют обобщенные данные о распространенности гипераммониемии в периоде новорожденности. К наиболее изученным причинам возникновения неонатальной гипераммониемии относятся дефекты ферментов цикла мочевины, их частота варьирует в разных странах от 1:8000 до 1:44000 новорожденных [6, 22]. Другой не менее распространенной причиной служат заболевания из группы органических ацидурий, частота которых составляет от 1:3000 новорожденных [23, 24]. По данным лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, диагноз нарушения цикла мочевины за последние 5 лет был установлен в 63 семьях, из них 77% связаны с мутациями в гене *OTC*. У 150 детей установлен диагноз одной из форм органических ацидурий. В России частота заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией в неонатальном периоде, не определена, что может быть связано как с недостаточным вниманием клиницистов к этой проблеме, так и с острым течением заболевания, прогрессирующим развитием необратимых процессов в организме, приводящих к летальному исходу до момента установления диагноза.

На базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в течение 3 лет (2014–2016 гг.) проводилось исследование, в ходе которого концентрация аммиака в крови определялась у новорожденных в случаях ухудшения состояния в течение первых суток жизни, появления симптомов угне-

тения функции ЦНС, развития судорожного синдрома и/или клинических признаков сепсиса. Из 44 обследованных (110 исследований) гипераммониемия была выявлена в 23% случаев [25].

Основные причины неонатальной гипераммониемии.

Причины развития неонатальной гипераммониемии различны; выделяют первичную, вторичную и транзиторную гипераммониемию [17]. К первичной неонатальной гипераммониемии относят заболевания, вызванные дефектами ферментов или транспортеров цикла мочевины (табл. 1).

К вторичной неонатальной гипераммониемии относятся заболевания, при которых функциональная активность ферментов цикла мочевины подавляется за счет накопления промежуточных метаболитов, образовавшихся при других врожденных или приобретенных нарушениях обмена веществ [6]. К врожденным нарушениям обмена веществ, сопровождающимся развитием вторичной неонатальной гипераммониемией, относятся органические ацидурии, митохондриальные нарушения, дефекты бета-окисления жирных кислот, дефекты карнитинового цикла, синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии (табл. 2).

Развитие вторичной неонатальной гипераммониемии также может быть следствием заболеваний, сопровождающихся повышенным образованием аммиака или недостаточной его утилизацией [26]. Наиболее распространены среди них – инфекционные заболевания. Кроме того, уровень аммиака в крови может повышаться у пациентов с сосудистыми мальформациями и портосистемными шунтами в случае, если поток крови направляется в нижнюю полую вену, минуя воротную вену [27]. При этом кровь без предварительной детоксикации устремляется в системный кровоток через нижнюю полую вену и концентрация аммиака в крови находится в пределах 100–300 ммоль/л [28]. При инфекции мочевых путей, вызванной бактериями, продуцирующими уреазу (*Proteus mirabilis* и некоторые штаммы *Klebsiella species*), повышение уровня мочевины приводит к чрезмер-

Таблица 1. Причины первичной гипераммониемии и частота нозологических форм (составлено авторами)

Table 1. Causes of primary hyperammonemia and frequency of nosological forms (composed by the authors)

Дефекты ферментов орнитинового цикла мочевинообразования Кребса–Гензелейта (символ гена)	Частота выявления
Дефект карбамоилфосфатсинтетазы (<i>CPSI</i>)	1–9 на 1 000 тыс.
Дефект орнитинкарбамоилтрансферазы (<i>OTC</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект аргининсукцинатсинтетазы (<i>ASSI</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект аргининсукцинатлиазы (<i>ASL</i>)	1–9 на 100 тыс.
Дефект N-ацетилглутаматсинтетазы (<i>NAGS</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Дефект аргиназы (<i>ARG</i>)	<1 на 1 000 тыс.
<i>Дефекты транспортеров</i>	
Синдром гипераммониемии – гиперорнитинемии-гомоцитруллинурии (<i>SLC25A15</i>)	1–5 на 10 тыс.
Цитруллинемия II типа (<i>SLC25A13</i>)	НД

Примечание. НД – нет данных.

ному образованию аммиака и его накоплению в крови новорожденных [29]. Данные микроорганизмы также могут колонизировать желудочно-кишечный тракт, что нередко, при условии развития пареза кишечника, приводит к гипераммониемии [30, 31].

В течение последних 40 лет изучается вопрос неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на организм человека, в частности печень [32]. В литературе представлены работы, демонстрирующие увеличение концентрации ионов аммония в крови при использовании препаратов вальпроевой кислоты у новорожденных и детей раннего возраста [33]. Патологическое воздействие вальпроатов до конца не изучено, возможными механизмами считаются ингибирование окисления жирных кислот, подавление активности карнитина и нарушение образования ацетил-КоА [34, 35].

Транзиторная гипераммониемия в периоде новорожденности встречается намного чаще, чем врожденные дефекты ферментов цикла мочевины, однако достоверные статистические данные о частоте этого состояния отсутствуют [36]. Патогенез транзиторной гипераммониемии до конца не изучен. Возможными предрасполагающими факторами служат незрелость орнитинового цикла (у преждевременно родившихся детей), шунтирование крови через венозный проток и патологические состояния, приводящие к снижению функции печени (нарушение печеночной микроциркуляции, перинатальная асфиксия) [37, 38]. Гипоксически-ишемическое поражение печени новорожденных может активировать каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к снижению активности ферментов цикла мочевины [39]. Кроме того, гипоксический стресс ускоряет катаболизм белков, что служит причиной резкого повышения уровня аммиака в плазме. Транзиторная неонатальная гипераммониемия наблюдается в первую очередь у недоношенных детей. С. Van Geet и соавт. [40] считают, что у

значительного числа детей с экстремально низкой массой тела при рождении и новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, возможно развитие патологической гипераммониемии.

Клинические проявления. В неонатальном периоде клинические симптомы гипераммониемии неспецифичны:

- срыгивания, рвота;
- потеря массы тела;
- синдром возбуждения;
- синдром угнетения;
- мышечная гипотония;
- судороги, кома;
- респираторные нарушения (апноэ, респираторный алкалоз);
- клинические признаки сепсиса;
- полиорганная недостаточность [22, 41–43].

Первые признаки неонатальной гипераммониемии развиваются в течение первой недели жизни, чаще в возрасте 2–3 сут, в результате дисбаланса азота, который возникает при употреблении белка. Характерная особенность неонатальной гипераммониемии, как и многих других наследственных нарушений обмена веществ, состоит в наличии «светлого промежутка» в состоянии ребенка в течение нескольких часов или дней после рождения, а также в быстром ухудшении состояния, несмотря на посиндромную терапию. Ретроспективный анализ историй болезни 74 детей с врожденным дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы показал, что заболевание манифестирует в среднем к 63-му часу жизни (12–240 ч) [41].

Диагностика неонатальной гипераммониемии. Показанием к исследованию уровня аммиака в крови служат любые из следующих состояний новорожденных:

- необъяснимое изменение состояния ЦНС (выраженный синдром угнетения, судороги, кома и др.);
- эпизоды апноэ;
- клинические признаки сепсиса.

Таблица 2. Наследственные болезни обмена веществ, сопровождающиеся вторичной гипераммониемией (составлено авторами)
Table 2. Inborn errors of metabolism with secondary hyperammonemia (composed by the authors)

Органические ацидурии (символ гена)	Частота выявления
Метилмалоновая ацидурия (<i>MUT</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Пропионовая ацидурия (<i>PCCB</i> , <i>PCCA</i>)	1–9 на 1 000 тыс.
Дефицит бета-кетотиолазы (<i>ACAT1</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Изовалериановая ацидурия (<i>IVD</i>)	1–9 на 100 тыс.
Гидроксиметилглутаровая ацидурия (<i>HMGCL</i>)	НД
Глутаровая ацидурия 1-го типа (<i>GCDH</i>)	<1 на 1 000 тыс.
3-гидроксиизомасляная ацидурия (<i>HIBCH</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Митохондриальные заболевания	1/ 5 000 – 10 тыс.
Дефекты бета-окисления жирных кислот (<i>ACADM</i> , <i>ETFHDH</i> , <i>ETFA</i> , <i>ETFB</i>)	1/ 30 тыс. – 50 тыс.
Дефекты карнитинового цикла (<i>CPT2</i> , <i>SLC25A20</i>)	<1 на 1 000 тыс.
Синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии (<i>GLUD1</i>)	<1 на 1 000 тыс.

Методы исследования уровня аммиака в крови. Скрининговый экспресс-тест проводится с использованием аммониметра и тест-полосок. Это быстрый тест, проведение которого занимает 2 мин. Недостаток метода состоит в низком диапазоне измерения от 7 до 286 мкмоль/л, что исключает возможность оценки степени тяжести гипераммониемии.

Биохимический метод исследования аммиака более точный, однако результат зависит от строгого соблюдения условий сбора и доставки биоматериала в лабораторию.

Преаналитические аспекты исследования уровня аммиака в крови:

- образцы крови необходимо брать только из интактной периферической вены;
- исследование должно осуществляться в первые 2 ч после забора крови (оптимально в течение 30 мин);
- нельзя проводить исследование крови при наличии гемолиза.

Референсные показатели концентрации аммиака в крови зависят от возраста ребенка (табл. 3). В течение 1-го месяца жизни уровень аммиака в крови выше, чему детей более старшего возраста, что обусловлено катаболизмом белков в период адаптации ребенка к условиям окружающей среды, а также незрелостью ферментных систем цикла мочевины [37].

У доношенных новорожденных уровень аммиака считают повышенным при концентрации ионов NH_3 в плазме крови более 110 мкмоль/л, у недоношенных — более 150 мкмоль/л [42]. По нашим данным, у здоровых доношенных новорожденных в первые 4 дня жизни уровень аммиака варьирует от 33,2 до 94,7 мкмоль/л. У здоровых новорожденных детей аммиак элиминируется, не достигая критических концентраций, однако наличие факторов, осложняющих течение неонатального периода, может способствовать развитию патологической гипераммониемии [37].

Первая линия обследования для диагностики причин неонатальной гипераммониемии включает определение следующих показателей:

- глюкоза в крови,
- газовый состав крови,
- лактат в крови,
- кетоновые тела в моче,
- печеночные тесты,
- коагулограмма,

• креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа в крови,

- аминокислоты в крови,
- ацилкарнитины в крови,
- оротовая кислота в моче,
- органические кислоты в моче,
- тромбоциты, лейкоциты в крови.

Для подтверждения наследственного заболевания, протекающего с гипераммониемией, необходимы в первую очередь биохимические исследования, так как на основании анализа концентрации и спектра метаболитов в крови и моче [44] можно с высокой вероятностью подтвердить диагноз. Молекулярно-генетическое исследование также должно быть рекомендовано. Вместе с тем, учитывая, что на лабораторное выявление причины гипераммониемии может уйти от одной до нескольких недель, терапию следует начать до получения результатов молекулярно-генетического тестирования.

Дифференциальная диагностика причин неонатальной гипераммониемии. Алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении гипераммониемии представлен на рис. 2. Следует отметить, что признаки респираторного алкалоза в сочетании с гипераммониемией характерны для заболеваний из группы нарушений цикла мочевины т.е. первичной неонатальной гипераммониемии. В случае развития метаболического лактат-ацидоза, наряду с повышением уровня кетоновых тел в моче, тромбоцитопенией и лейкопенией, необходимо подумать о заболевании из группы органических ацидурий. Стойкий лактат-ацидоз служит патогномичным признаком митохондриальных нарушений. Кроме того, при подозрении на митохондриальное заболевание следует провести пробу с кормлением, которая основана на определении уровня глюкозы и лактата до приема пищи и через 30 мин после. Увеличение уровня лактата после кормления на фоне нарастания уровня глюкозы в крови — признак митохондриального нарушения. Важно помнить, что на момент обследования парентеральная дотация нутриентов должна быть приостановлена. Если применение энтеральной нагрузки невозможно, пробу следует проводить по описанной ранее схеме с внутривенной дотацией углеводов. Если при проведении данной пробы у ребенка до кормления отмечается гипогликемия на фоне лактатацидоза, следует исключить гликогеновую болезнь, для которой характерны нормализация уровня глюкозы в крови и снижение уровня лактата через 20–30 мин после приема пищи. В случае стойкой гипогликемии иметь в виду синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии. При заболеваниях из группы дефектов бета-окисления жирных кислот отмечаются нестойкий (как правило, в период криза) лактат-ацидоз, а также гипогликемия (см. рис. 2).

Наиболее тяжело протекают заболевания из группы нарушений цикла мочевины и органических ацидурий. При исследовании спектра аминокислот

Таблица 3. Нормы содержания аммиака в крови [44]
Table 3. References of blood ammonia level [44]

Возрастные группы	Содержание аммиака в крови, мкмоль/л
Новорожденные	64–110
0–2 нед	56–92
Старше 1 мес	21–50
Взрослые	11–32

кислот и ацилкарнитинов в крови, органических кислот и оротовой кислоты в моче могут быть выявлены характерные изменения. При заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины выявляются изменения в аминокислотном спектре крови, а также повышение содержания оротовой кислоты в моче (табл. 4). При органических ацидуриях обнаруживают изменения в спектре органических кислот в моче и ацилкарнитинов в крови (табл. 5) [45].

Как было отмечено, наиболее частой формой неонатальной гипераммониемии является транзиторная гипераммониемия. Диагноз устанавливается путем исключения наследственных заболеваний обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией, и выявления факторов, способствующих развитию данного состояния: недоношенность, перинатальная асфиксия, прием препаратов вальпроевой кислоты, течение инфекционного процесса и др.

Лечение. В настоящее время не существует общепринятого порогового уровня аммиака в крови,

при котором необходимо начинать интенсивную терапию, однако при концентрации ионов аммония в крови >150 мкмоль/л у доношенного новорожденного и более 200 мкмоль/л у недоношенного требуются непрерывный контроль врача и готовность начать симптоматическое лечение в любой момент. Помимо повышенной концентрации ионов аммония, следует обращать внимание на продолжительность данного состояния, так как в некоторых случаях она играет более важную роль, чем абсолютный уровень аммиака [46].

В протоколах ведения новорожденных с гипераммониемией к мероприятиям первой линии относятся следующие [6]:

- прекращение дотации белка в течение 24–48 ч (превышение этого периода может привести к усилению катаболизма и ухудшению состояния пациента);
- начало инфузионной терапии раствором глюкозы с целью обеспечения энергетической потребности и предотвращения развития катаболических процессов (необходимо обеспечить минимум 110%

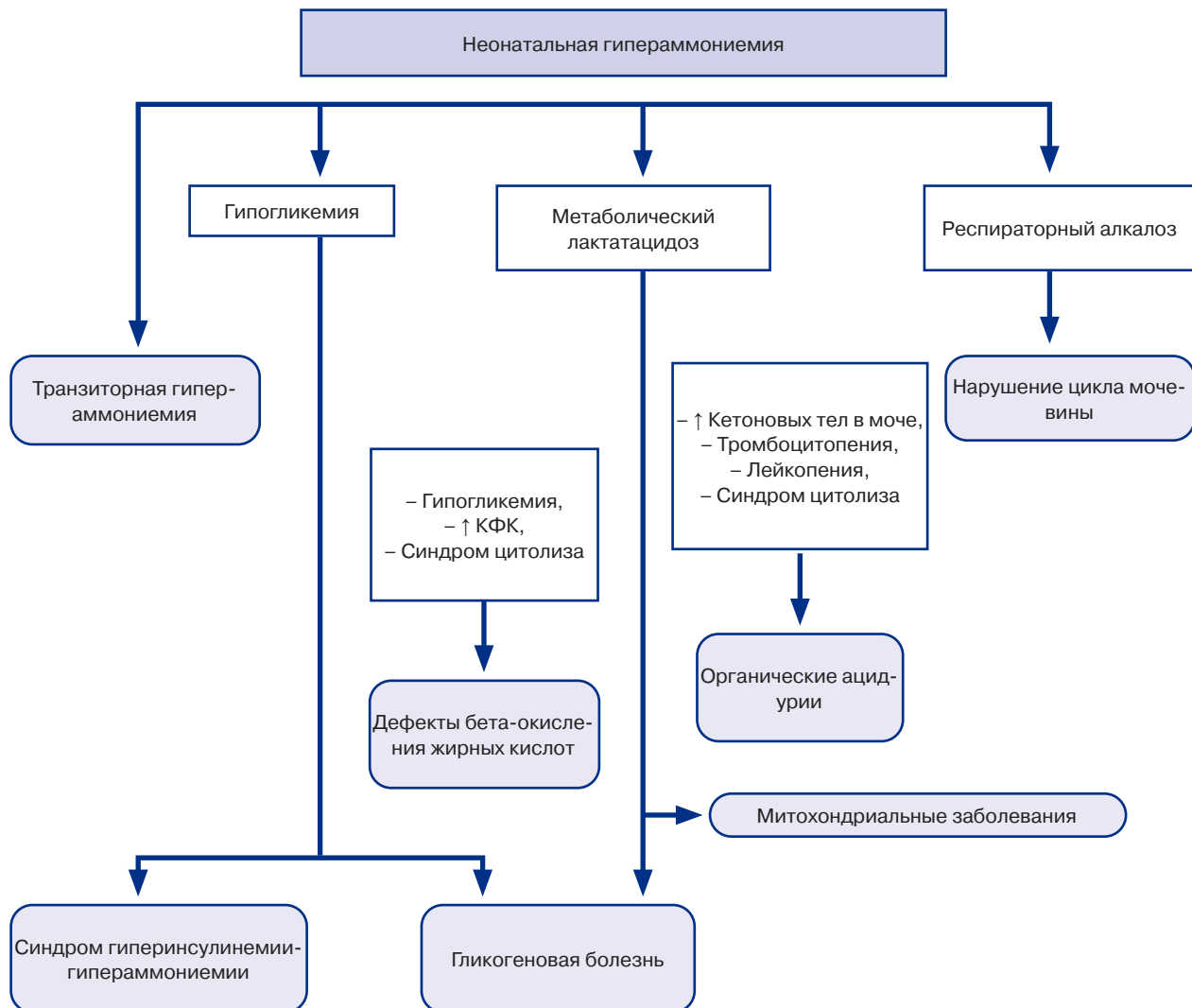


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики неонатальной гипераммониемии. Объяснение в тексте (составлено авторами).
Fig. 2. Differential diagnostic algorithm for neonatal hyperammonemia. Explanantion in text (composed by the authors).

Таблица 4. Изменения аминокислот в крови* и оротовой кислоты в моче при заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины [17]

Table 4. Changes of amino acids in blood and orotic acid in urine in urea cycle disorders [17]

Заболевание	Ген, наследование	Аминокислоты крови	Органические кислоты мочи/ крови
Недостаточность карбамоилфосфат синтетазы	<i>CPS1</i> , AP	↓/N аргинин ↓/N цитруллин ↑ Глутамин ↑ Аланин	↓/N оротовая кислота
Недостаточность орнитинтранскарб-амилазы	<i>OTC</i> , X – сцеплен-ный	↓/N аргинин ↓/N цитруллин	↑↑ оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинат-синтетазы	<i>ASS1</i> , AP	↑ аргинин ↑↑↑ цитруллин	N оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинат-лиазы (аргининянтарная ацидурия)	<i>ASL</i> , AP	↓/N аргинин ↑ цитруллин ↑ глутамин ↑ аланин	N оротовая кислота (в редких случаях может незначительно повышаться) ↑↑ аргининянтарная кислота
Недостаточность аргиназы	<i>ARG1</i> , AP	↑↑ аргинин	N оротовая кислота
Недостаточность N-ацетил-глутамат-синтетазы	<i>NAGS</i> , AP	↓/N аргинин	N оротовая кислота
ННН синдром	<i>ORNT1</i> , AP	↑↑ орнитин	Незначительно повыше-на/N оротовая кислота
Цитруллинемия 1-го типа	<i>CTLN2</i> , AP	↑ цитруллин	N оротовая кислота

Примечание. *Забор биоматериала строго до начала специфической терапии и/или гемотрансфузии.

Таблица 5. Изменения ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче при органических ацидуриях [46]

Table 5. Changes of acylcarnitine profile in blood and organic acids in urine in organic acidurias [46]

Заболевание	Повышенные органические кислоты в моче	Ацилкарнитины (MC/MC)
Метилмалоновая ацидурия	Метилмалоновая, метиллимонная, гидроксипропионо-вая, 3-гидроксиизовалериановая, пропионилглицин	t↑ C4DC↑, C3/C2↑, C0↓
Пропионовая ацидурия	Метиллимонная, 3-гидроксипропионовая, 3-гидрокси-изовалериановая, 3-гидроксипропионат, 2-метил-3-гидр-оксибутират, пропионилглицин	C3↑ C0↓, C3/C2↑, C3/C0↑
Дефицит бета-кетотиолазы	3-гидроксипропионат, 2-гидроксипропионат, 3-гидроксиизо-валериановая, 2-метилацетоацетовая, тиглилглицин	↑ C5OH ↑ C5:1
Изовалериановая ацидурия	Изовалерилглицин, 4-гидроксизовалериановая, 3-гидр-оксиизовалериановая	C5↑ C0↓, C5/C2↑, C5/C0↑, C5/C3↑
Глутаровая ацидурия 1-го типа	Глутаровая, 3-гидроксиглутаровая, глутаконовая	↑ C5DC ↑ C5DC/ C8

суточной потребности в энергии). Начальная доза 10 мг/кг/мин;

– исследование уровня глюкозы в крови через 30 мин, в случае гипергликемии дотация инсулина в стандартной дозе с последующей коррекцией в зависимости от уровня глюкозы в крови;

– внутривенная дотация жировых эмульсий для обеспечения энергетической потребности (только после исключения нарушений окисления жирных кислот);

– исключение из терапии препаратов вальпроевой кислоты;

– при уровне аммиака выше 150 мкмоль/л у доношенных детей и выше 200 мкмоль/л у недо-

ношенных – назначение бензоата натрия в дозе 250 мг/кг/сут перорально;

– контроль концентрации аммиака в крови осуществляется каждые 3 ч.

Согласно международным рекомендациям по лечению гипераммониемии показано внутривенное введение препаратов, связывающих аммиак, однако в настоящее время на территории Российской Федерации данные лекарственные средства не зарегистрированы. Бензоат натрия для перорального введения зарегистрирован, но по другим показаниям. Поэтому все препараты, связывающие аммиак, относятся к препаратам *off-label* и для их применения требуется оформление федерального врачебного консилиума

Таблица 6. Схема терапии гипераммониемии в зависимости от причины и концентрации ионов аммония в крови [6]
 Table 6. Treatment according cause and level of hyperammonemia [6]

Уровень аммония в крови, мкМ/л	Терапия в отсутствие подтвержденного диагноза	Терапия при установленном заболевании из группы нарушений цикла мочевины	Комментарии
Выше верхней границы нормы	Мероприятия первой линии	Мероприятия первой линии	
150–250	<ul style="list-style-type: none"> • Бензоат натрия^b, • L-аргинин^a, • карглумовая кислота^c, • карнитин, витамин B₁₂, биотин 	<ul style="list-style-type: none"> • L-аргинин^a + L-цитруллин для болезней, связанных с дефектами генов <i>NAGS, CPS1, OTC</i>, • бензоат натрия ± фенилбутират/фенилацетат натрия^b, • рассмотреть возможность энтерального (через назогастральный зонд) введения углеводов и эмульсии липидов (для повышения калорийности) 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярный контроль уровня аммиака в крови, • избегать обменного переливания крови так как оно может усилить катаболизм, • избегать гиперосмолярности крови (гипергликемия), • при тяжелой гипергликемии, с высоким уровнем лактата (>3 ммоль/л) предпочтительно снизить инфузию глюкозы, а не увеличивать дотацию инсулина, • избегать введения гипотонических растворов, • не назначать L-аргинин при болезни, связанной с дефектом гена <i>ARG1</i>, • регулярный контроль уровня электролитов (коррекция уровня натрия и калия), • учитывать потребление натрия при назначении бензоата или фенилбутирата натрия^d, • контроль уровня фосфатов и объема инфузионной терапии, с целью предотвращения осложнений при гемо(диа)фильтрации и перитонеальном диализе
250–500	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации или перитонеального диализа при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении уровня аммония в крови или очень раннем дебюте (1–2-й день), • начать гемо(диа) фильтрацию в отсутствие быстрого снижения концентрации аммония в пределах 3–6 ч 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации или перитонеального диализа при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении уровня аммония в крови или очень раннем дебюте (1–2-й день), • начать гемо(диа) фильтрацию в отсутствие быстрого снижения аммония в пределах 3–6 ч 	
500–1000	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию • срочно начать гемо(диа) фильтрацию или перитонеальный диализ 	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить начатую терапию, • срочно начать гемо(диа) фильтрацию или перитонеальный диализ 	
>1000	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить целесообразность радикального лечения или перехода на паллиативную помощь 	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить целесообразность радикального лечения или перехода на паллиативную помощь 	

Примечание. а – L-аргинин гидрохлорид (в 10% растворе глюкозы): внутривенно 250 мг/кг (1,2 ммоль/кг) за 90–120 мин, затем 250 мг/кг/сут (1,2 ммоль/кг/сут) в виде непрерывной инфузии под контролем уровня аргинина в крови; б – бензоат натрия или фенилацетат натрия (в 10% растворе глюкозы): внутривенно 250 мг/кг за 90–120 мин, затем 250 мг/кг/сут в виде непрерывной инфузии; с – N-карбамаилглутамат (карглумовая кислота): энтерально через назогастральный зонд 100 мг/кг, затем 25–62,5 мг/кг каждые 6 ч; д – содержание натрия в 1 г бензоата или фенилацетата натрия составляет 7 и 5,4 ммоль соответственно.

и согласия родителей. Прием данных лекарственных средств при органических ацидуриях и заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины необходим по жизненным показаниям. Препараты L-аргинин, L-цитруллин и карглумовая кислота также не зарегистрированы в нашей стране и могут быть получены на основании федерального консилиума для лечения пациента с соответствующими заболеваниями [47].

При органических ацидуриях препаратом выбора является бензоат натрия, поскольку он быстро связывает аммиак в крови, способствуя его выведению из организма. Однако для долгосрочного поддержания нормальной концентрации аммиака в крови необходим подбор терапии в зависимости от заболевания.

При некоторых органических ацидуриях (пропионовая, метилмалоновая и изовалериановая ацидурии) препаратом выбора для купирования гипераммониемического криза и дальнейшего лечения служит карглумовая кислота, ее назначение возможно после подтверждения диагноза. Начальная рекомендуемая доза 50–100 мг/кг/сут в 2–4 приема, в дальнейшем проводится индивидуальная коррекция дозы с целью поддержания уровня аммиака в плазме крови в пределах нормы [48].

В зависимости от установленной нозологической формы органической ацидурии дополнительно назначаются следующие препараты [48]:

- L-карнитин 100 мг/кг/сут (пропионовая, изовалериановая и глутаровая ацидурия тип I) – конъю-

гируется с аминокислотами и увеличивает их экскрецию с мочой; пациентам с метилмалоновой ацидурией и почечной недостаточностью рекомендовано назначать меньшую дозу карнитина;

- гидроксикобаламин (витамин B₁₂) 1–2 мг/кг/сут внутривенно (метилмалоновая ацидурия);
- биотин 10–20 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (пропионовая ацидурия);
- тиамин 10–50 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (пропионовая ацидурия);
- рибофлавин 20–50 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (глутаровая ацидурия тип I);
- L-глицин 150–300 мг/кг/сут внутривенно или внутрь (изовалериановая ацидемия).

Заключение

Наследственное нарушение обмена веществ следует исключать у новорожденных при наличии синдрома угнетения и судорогах неясного генеза,

выявлении декомпенсированного лактат-ацидоза или респираторного алкалоза, на фоне отрицательных маркеров воспаления, клинических признаков сепсиса и признаков непереносимости энтерального кормления. Раннее определение гипераммониемии, установление причины ее возникновения и своевременно начатое лечение могут предупредить необратимое поражение ЦНС. На прогноз заболевания влияют как пиковые уровни аммиака в крови, так и продолжительность данного воздействия на организм [49, 50]. Своевременная диагностика неонатальной гипераммониемии способна сохранить жизнь ребенка, предупредить тяжелые неврологические нарушения и снизить риск инвалидизации. Кроме того, диагностика наследственной формы гипераммониемии определяет возможность медико-генетического консультирования семьи и предупреждает повторное рождение ребенка с наследственным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 865–879. DOI: 10.1007/s10545-007-0709-5
2. Joseph M., Hageman J.R. Neonatal Transport: A 3-Day-Old Neonate with Hypothermia, Respiratory Distress, Lethargy and Poor Feeding. *J Perinatol* 2002; 22: 506–509. DOI: 10.1038 / sj.jp.7210755
3. Leonard J.V., Morris A.A. Urea Cycle Disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 27–35. DOI: 10.1053/siny.2001.0085
4. Brar G., Thomas R., Bawle E. Transient Hyperammonemia in Preterm Infants With Hypoxia. *Pediatr Res* 2004; 56: 671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
5. Enns G.M. Inborn Errors of Metabolism Masquerading as Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neo Rev* 2005; 6(12): 549–558. DOI: 10.1542/neo.6-12-e549
6. Häberle J., Boddaert N., Burlina A., Chakrapani A., Dixon M., Huemer M. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 32. DOI: 10.1186/1750-1172-7-32
7. Биохимия. Под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-мед, 2015; 768. [Biochemistry. E.S. Severin (ed.). Moscow: GEOTAR-med, 2015; 768. (in Russ.)]
8. Dasarthy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P., Rose C.F. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis* 2017; 32(2): 529–538. DOI: 10.1007/s11011-016-9938-3
9. Wesson D.E., Buysse J.M., Bushinsky D.A. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3): 469–482. DOI: 10.1681/ASN.2019070677
10. Cauli O., Rodrigo R., Piedrafito B., Boix J., Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology* 2007; 46: 514–519. DOI: 10.1002 / hep.21734
11. Ortiz-Pujols S., Jones S.W., Short K.A., Morrell M.R., Bermudez C.A., Tilley S.L., Cairns B.A. Management and sequelae of a 41-year-old Jehovah's witness with severe anhydrous ammonia inhalation injury. *J Burn Care Res* 2014; 35: e180–e183. DOI: 10.1097 / BCR.0b013e318299d4d7
12. Jia B., Yu Z.-J., Duan Z.-F., Lü X.-Q., Li J.-J., Liu X.-R. et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver Int* 2014; 34: 748–758. DOI: 10.1111 / liv.12365
13. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., Narayanan A., Weihl C.C., Ching J.K. et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E983–E993. DOI: 10.1152 / ajpendo.00183.2012
14. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Basic Neurochemistry. G.J. Siegel, R.W. Albers, R. Katzman (eds). Boston: Little Brown, 1981; 857.
15. Hindfelt B., Siesjö B.K. Cerebral effects of acute ammonia intoxication. II. The effect upon energy metabolism. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 365–374. DOI: 10.3109 / 00365517109095711
16. Barkovich A.J. Pediatric Neuroimaging. 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005; 206.
17. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536(2): 101–108. DOI: 10.1016/j.abb.2013.04.009
18. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1995; 1: 201–207.
19. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 6–20. DOI: 10.1023/a:1005393104494
20. Marcaida G., Felipe V., Hermenegildo C., Minana M.D., Grisolia S. Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors. *FEBS Lett* 1992; 296: 67–68. DOI: 10.1016 / 0014-5793 (92) 80404-5
21. Monfort P., Kosenko E., Erceg S., Canales J.-J., Felipe V. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity: role of NMDA receptors. *Neurochem Internat* 2002; 41(2–3): 95–102. DOI: 10.1016/s0197-0186(02)00029-3
22. Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D., Le Mons C., Häberle J., Lee H.S., Kirmse B. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 179–810. DOI: 10.1016 / j.ymgme.2013.07.008
23. Guglielmo R.D., Gallo G., Scolamiero E., Salvatore F., Ruoppolo M. “Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2017; 17(3): 305–323. DOI: 10.1007/s10238-016-0435-0

24. Sanderson S., Green A., Preece M.A., Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the west midlands UK. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 869–899. DOI: 10.1136/adc.2005.091637
25. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю. и др. Неонатальная гипераммониемия — транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2018; 7(1): 96–102. [Degtyareva A.V., Kirtbaya A.R., Sokolova E.V., Balashova E.N., Ionov O.V., Vysokikh M.Yu. et al. Neonatal hyperammonemia transient condition or marker of inborn errors of metabolism? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2018; 7(1): 96–102. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00013]
26. Bachmann C., Häberle J., Leonard J.V. *Pathophysiology and Management of Hyperammonemia*. SPS Publications, Heilbronn, 2006; 157–173.
27. Hoover W., Ackerman V., Schamberger M., Kumar M., Marschallack F., Hoyer M. The congenital porto caval fistula: A unique presentation and novel intervention. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 196–199. DOI: 10.1002/ppul.20727
28. Taguchi T., Iwamura S., Mizobuchi M., Terada Y., Gastrointest J. Hepatic arteriovenous malformation with hyperammonemia in Rendu-Osler-Weber syndrome. *Liver Dis* 2011; 20: 330–331.
29. Laube G.F., Superti-Furga A., Losa M., Buttiker V., Berger C., Neuhaus T.J. Hyperammonaemic encephalopathy in a 13-year-old boy. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 163–164. DOI: 10.1007/s00431-001-0887-3
30. Cheang H.K., Rangelcroft L., Plant N.D., Morris A.A. Hyperammonaemia due to Klebsiella infection in a neuropathic bladder. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 658–659. DOI: 10.1007/s004670050523
31. McEwan P., Simpson D., Kirk J.M., Barr D.G., McKenzie K.J. Short Report: Hyperammonaemia in Critically Ill Septic Infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 512–513. DOI: 10.1136/adc.84.6.512
32. Star K., Edwards I R., Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *PLOS One* 2014; 9(10): e108970. DOI: 10.1371/journal.pone.0108970
33. Fernández Colomer B., Rekarte García S., García López J.E., Pérez González C., Montes Granda M., Coto Cotallo G.D. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy in a neonate: Treatment with carglumic acid. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(4): 251–255. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.09.015
34. Silva M.F., Aires C.C., Luis P.B., Ruiter J.P., L I.J., Duran M. et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 205–216. DOI: 10.1007/s10545-008-0841-x
35. Lewis C., Deshpande A., Tesar G.E., Dale R. Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy: A Brief Review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1039–1042. DOI: 10.1185/03007995.2012.694362
36. Ballard R.A., Vinocur B., Reynolds J.W., Wennberg R.P., Merritt A., Sweetman L., Nyhan W.L. Transient hyperammonemia of the preterm infant. *N Engl J Med* 1978; 299: 920–925. DOI: 10.1056/NEJM197810262991704
37. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Pediatr Taiwan* 2005; 46(2): 94–96.
38. Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Cebioglu M., Morelli M., Marschitz M.H. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J* 2011; 2: 197–210. DOI: 10.1007/s13167-011-0087-9
39. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds). *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012; 362.
40. Goldberg R.N., Cabal L.A., Sinatra F.R., Plajstek C.E., Hodgman J.E. Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1979; 64: 336–341.
41. Unsinn C., Das A., Valayannopoulos V., Thimm E., Beblo S., Burlina A. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 116. DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0
42. Mayatepek E. *Inborn Errors of Metabolism — Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017; 109.
43. Fabre A., Baumstarck K., Cano A., Loundou A., Berbis J., Chabrol B., Auquier P. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 158. DOI: 10.1186/1477-7525-11-158
44. Tietz clinical guide to laboratory tests. A.H.B. Wu (ed.). 4th edit. Philadelphia: WB Saunders/Elsevier, 2006; 1856.
45. Shennar H.K., Al-Asmar D., Kaddoura A., Al-Fahoum S. Diagnosis and clinical features of organic acidemias: A hospital-based study in a single center in Damascus, Syria. *Qatar Med J* 2015; 2015(1): 9. DOI: 10.5339/qmj.2015.9
46. Urea Cycle Disorders Conference Group: Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S1–S5.
47. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del Toro M. et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 32. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-2
48. Dixon M., MacDonald A., White F.J. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Disorders. In: *Clinical Paediatric Dietetics*. S.V. Hoboken (ed.). 5th edition. NJ: Wiley-Blackwell, 2020; 689.
49. Uchino T., Endo F., Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of longterm therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 151–159. DOI: 10.1023/a:1005374027693
50. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 410–416. DOI: 10.1007/s00431-003-1188-9

Поступила: 01.06.20

Received on: 2020.06.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.